

## 特集：HIV と HCV の重感染

## ハイレンジ法：新たな HCV モニタリングの臨床的意義

芥田 憲夫, 熊田 博光

虎の門病院消化器科

## はじめに

C型慢性肝炎に対して従来行われてきたインターフェロン(IFN)単独24週間投与のウイルス学的著効(SVR;治療終了後24週時点でのHCV RNA陰性化)率は全体で30-40%であった。中でも本邦におけるHCV感染者の約70%を占めるgenotype1bのうち、高ウイルス量の症例(難治例)においては10%未満という惨憺たる成績であった。その後、本邦では2001年12月よりIFN・Ribavirin(RBV)併用24週間投与が保険適応となり難治例のSVR率は10-20%まで改善した。更に48週間の併用療法においては、本邦で2001年12月から難治例を対象に行われてきた治験で40-50%という著明なSVR率の改善が得られている。その反面で、治療中にウイルスが陰性化しない究極の難治例ともいえるウイルス学的不応例(Non-virological responder; NVR)は依然20-30%で存在する。このようなNVR例に関しては身体的・精神的及び経済的負担の長期化を軽減する目的で治療開始後早期にNVRを同定することで、より早期に治療離脱することが提唱されている<sup>1,2)</sup>。

本稿では、C型慢性肝炎・高ウイルス量の難治例に照準を合わせたHCV RNA高濃度領域用測定系(以下ハイレンジ法)と従来法との比較を示した上で、ハイレンジ法から見たIFN・RBV併用療法の治療成績と、治療中のウイルス動態からみたハイレンジ法の臨床的有用性について示す。

## 【I】 従来法とハイレンジ法の比較

ハイレンジ法は「コバスアンプリコア HCV モニター v 2.0」(ロシュ・ダイアグノスティック社, 東京)を用い、定量標準物質を加えた溶解試薬に検体である血清10 $\mu$ lと生理食塩水90 $\mu$ lを混和し、イソプロパノールによる沈殿、エタノールによる洗浄後、検体希釈液にて懸濁したものから50 $\mu$ lを抽出産物として用い、PCR用自動測定装置「コバスアンプリコア」にて核酸増幅・検出を行っている。

当院では従来法で0.5~3,000 KIU/ml(読取値)を示したC型慢性肝炎312例の血清を用いて従来法とハイレン

ジ法による血清HCV RNA量の相関について検討している。希釈直線性試験によりハイレンジ法は5~5,000 KIU/mlの範囲で良好な直線性を示した。その測定範囲外を示したのは18検体、うち下限値未満を示したのが5検体で、検出率は98.4%であった。また、相関係数は0.977、回帰式は $y=1.178x-0.619$ であった( $P<0.001$ )。なお、下限値未満の5検体のうち2検体は従来法で3.5~3.6 KIU/mlの測定値が得られ、両法の組み合わせによる検出率は99%であった(図1)<sup>3)</sup>。

従来法は、100 KIU/ml以上より定量の直線性が低下し始め、500 KIU/ml以上では定量値の平坦化(頭打ち現象)が始まり許容範囲外に外れる。ハイレンジ法の目的は希釈による定量性の補正である。ハイレンジ法では5~5,000 KIU/mlで良好な直線性が得られ、従来法との組み合わせで測定範囲は0.5~5,000 KIU/mlとなった。また、従来法での測定値と良好な相関が確認され、これにより過去の測定値も概ね換算でき、データの互換性・連続性の保持が可能となった。

## 【II】 ハイレンジ法を用いた治療前ウイルス量とIFN・RBV併用療法の治療効果

当院では、HCV genotype 1bのC型慢性肝炎患者でIFN $\alpha$ 2b・RBV併用24週間投与を行った115例を対象に、治療前ウイルス量の多寡別による治療成績をハイレンジ法で検討している。100 KIU/ml以下; 38%, 100~1,000; 29%, 1,000~3,000; 12%, 3,000~5,000; 16%, 5,000以上; 13%のSVR率であった(図2)。このように100 KIU/ml以下のSVR率が最も良好であり、ハイレンジ法は従来法と同様に治療前の効果予測因子として有用であった。また、1,000 KIU/mlを境にSVR率が著明に減少し、更に1,000 KIU/ml以上を細分化してもSVR率に著変を認めないという特徴が存在した。このような特徴はRBV併用療法に特異的なものなのか、もしくはこの測定法自体の特徴なのか今後更なる検討を要する。

## 【III】 ハイレンジ法を用いたウイルス動態とIFN・RBV併用療法の治療効果

当院では、HCV genotype 1b・高ウイルス量(100 KIU/ml以上)の難治性C型慢性肝炎患者でIFN $\alpha$ 2b(pegylated-

著者連絡先：芥田憲夫 (〒213-8587 神奈川県川崎市高津区梶ヶ谷1-3-1 虎ノ門病院分院)

2005年2月12日受付

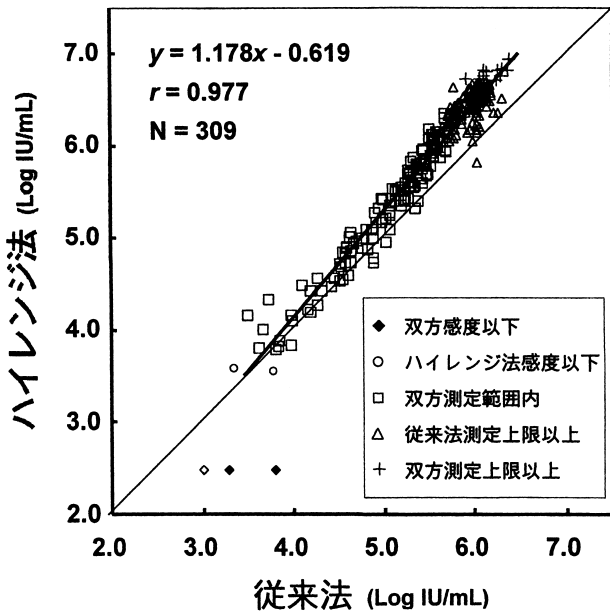


図 1 従来法とハイレンジ法による血清 HCV RNA 量の相関

IFN $\alpha$ 2b を含む)・RBV 併用 48 週間投与を行った 48 例を対象に、治療開始後早期のウイルス動態をハイレンジ法で検討している。血中ウイルス動態—第 I 相(血中を循環する HCV 粒子自体が急速に駆除される時期)を解析するために、経時的に治療開始時 (0 hr)、6、12、24、48 hr の時点で血清 HCV 量を測定し、治療開始時を基点として各測定時点での HCV 減少量を log 変換して評価している。結果は、治療中に HCV RNA が陰性化した症例 (Virological responder ; VR) が 30 例、その他の 18 例は治療中の HCV RNA が持続陽性の NVR であった。これら VR 群と NVR 群の間で血清 HCV 減少量を比較すると治療開始後 24、48 hr で NVR 群は VR 群に比して減少量が有意に少なかった ( $P < 0.001$ ) (図 3)<sup>4</sup>。

海外では治療開始後 12 週時点で血清 HCV RNA 減少量が 2 log 未満、あるいは 24 週時点で血清 HCV RNA が非陰性化の場合、治療効果が期待できない理由で、副作用や医療費を節減する観点から治療の中断が推奨されてい

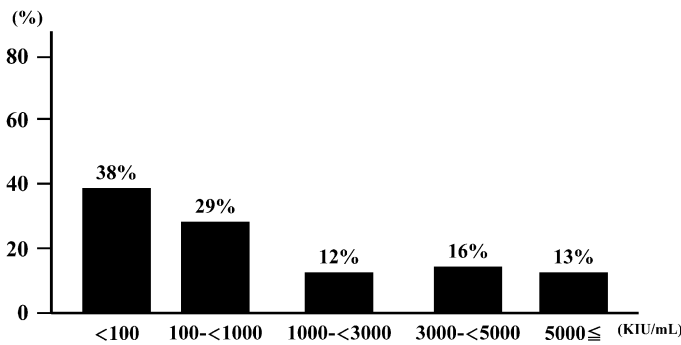


図 2 HCV genotype 1b の C 型慢性肝炎における Interferon $\alpha$ 2b + Ribavirin 併用療法 (24 週間投与) —治療前ウイルス量の多寡別によるウイルス学的治癒率—

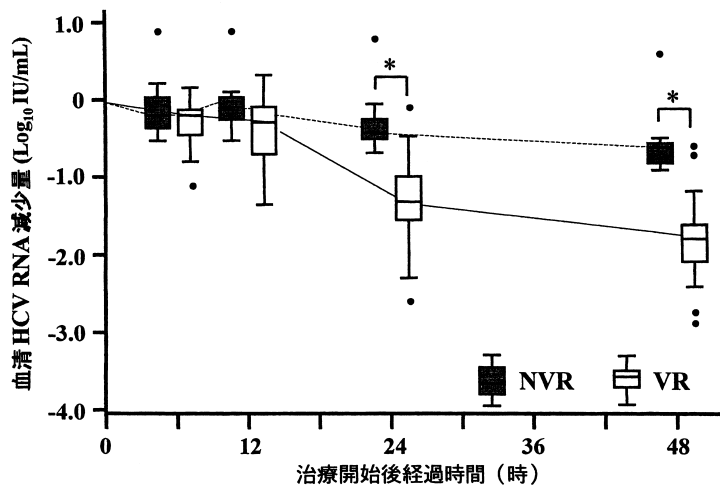


図 3 治療反応性からみたハイレンジ法による血中 HCV 動態 (第 I 層)。白色箱ひげ図, VR : 白色箱ひげ図, NVR : \*VR 対 NVR の有意差あり,  $p < 0.001$  ; 上下の黒点, はずれ値

る<sup>1,2)</sup>。従来法では 500 KIU/ml 以上では定量値の平坦化(頭打ち現象)が始まるため、直線的な定量性が保てない高濃度領域での第 I 相が問題になる。ハイレンジ法ならば 5~5,000 KIU/ml で良好な直線性が得られるためその懸念が解消出来る。当院における検討で、高濃度領域の測定に有用なハイレンジ法を用いることにより、IFN $\alpha$ 2b・RBV 併用療法による究極の難治例の NVR 例は治療開始 48 時間以内の早期に同定可能であることが示唆された。

#### 【IV】ま と め

C 型慢性肝炎治療の究極の目標はウイルス排除に伴う肝組織進展抑制と肝発癌抑制である。但し、ウイルス排除を望めない難治例では少なくとも肝炎鎮静化によって長期発癌予防を行う必要がある<sup>5)</sup>。特に、本邦には高ウイルス量の難治症例が多く、このような症例に如何に対処していくかが今後の重要な課題である。

高濃度領域の測定まで可能にしたハイレンジ法による HCV RNA 定量系は治療前の効果予測因子として有用であるばかりでなく、治療開始後早期の治療不応例の同定にも有用であり、難治症例の多い本邦に適した HCV RNA 定量系になり得ると思われる。

#### 文 献

- 1) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement : Hepatology 36 (Suppl 1) : S3-20, 2002.
- 2) Consensus conference : Gastroenterol Clin Biol 26 : B 303-320, 2002.
- 3) 坪田昭人, 他 : 高 HCV 量 C 型慢性肝炎に対応した高濃度領域測定用アンプリコア HCV モニター v2.0 (ハイレンジ法) の検討. 肝臓 45 : 223, 2004.
- 4) 坪田昭人, 他 : 高濃度領域測定用アンプリコア HCV モニター v2.0 (ハイレンジ法) による血中 HCV 動態—第 I 相でのウイルス学的不応例の同定 : 高 HCV 量かつ HCV genotype 1b の C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN $\alpha$ -2b/IFN $\alpha$ -2b+リバビリン併用 48 週間投与での検討. 肝臓 45 : 280-281, 2004.
- 5) Ikeda K, *et al* : Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C : a long-term observation study of 1643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. Hepatology 29 : 1124-1130, 1999.